

BEST AVAILABLE COPY

17w



PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In application of

Georg BERGER, Andrea SPITZER, Christian JAEGER,  
Jutta PAULI and Renate GILDENHAAR

Confirmation No.: 4082

Application No.: 10/689,219

Group Art Unit: 1615

Filed: October 20, 2003

Examiner:

For: BONE REPLACEMENT MATERIAL COMPRISING CRYSTALLINE  
AND X-RAY AMORPHOUS PHASES

Attorney Docket No.: 3975.026

Customer No.: 000041288

SUBMISSION CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Mail Stop

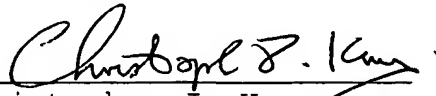
Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Attached please find the following:

1. Certified Copy of the Priority Document, German  
Application No. 102 49 627.7 filed October 21, 2002.

Respectfully submitted,

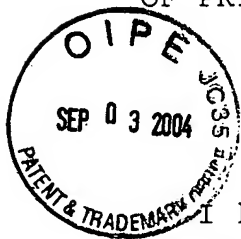
  
Christopher J. Kay  
Registration No. 44,820

PENDORF & CUTLIFF  
5111 Memorial Highway  
Tampa, Florida 33634-7356  
(813) 886-6085

Date: August 31, 2004

U.S. Application No. 10/689,219  
SUBMISSION OF CERTIFIED COPY  
OF PRIORITY DOCUMENT

ATTORNEY DOCKET NO.: 3975.026



CERTIFICATE OF MAILING AND AUTHORIZATION TO CHARGE

I hereby certify that the foregoing SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT for U.S. Application No. 10/689,219 filed October 20, 2003, was deposited in first class U.S. mail, postage prepaid, addressed: Mail Stop\_\_\_\_\_, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on this 31<sup>st</sup> day of August, 2004.

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees, which may be required at any time during the prosecution of this application without specific authorization, or credit any overpayment, to Deposit Account No. 16-0877.

  
\_\_\_\_\_  
Christopher J. Kay



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 49 627.7  
**Anmeldetag:** 21. Oktober 2002  
**Anmelder/Inhaber:** BAM Bundesanstalt für Materialforschung und  
prüfung, Berlin/DE  
**Bezeichnung:** Knochenersatzwerkstoff mit kristallinen und  
amorphen Phasen  
**IPC:** A 61 L, C 03 C

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 02. Oktober 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Ebert

**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

## Knochenersatzwerkstoff mit kristallinen und amorphen Phasen

Die Erfindung betrifft ein amorph-kristallines Material mit hoher Löslichkeit, das sowohl als bioaktiver Knochenersatzwerkstoff, so z.B. als Beschichtung von metallischen Prothesenstielen durch thermisches Spritzen, durch rf-Sputtering, als auch als Substratmaterial in der Biotechnologie, speziell dem Tissue Engineering, z.B. auch als keramische Folie, als kompakter oder poröser, d.h. spongiosa-ähnlicher, „scaffold“-artiger, Formkörper Anwendung finden kann. Die Erfindung betrifft auch ein Herstellungsverfahren

Anorganische Materialien mit hoher Resorbierbarkeit sind an sich bekannt. Auch Werkstoffe, die ihren speziellen Einsatz als bioaktive Knochenersatzwerkstoffe finden und eine schnelle Löslichkeit besitzen, sind in der Literatur beschrieben. Beispielsweise wurde ständig über den erfolgreichen klinischen Einsatz von Keramiken mit den Hauptkristallphasen alpha- oder beta-Tricalciumphosphat (TCP) berichtet. Zudem gab es auch vergleichende Untersuchungen dieser beiden TCP-Phasen im Tierversuch. Aus EP 237043 ist bekannt, dass an der Oberfläche von aus alpha-TCP hergestellten Granulaten Dicalciumphosphat enthalten ist, was besonders in der Anfangsphase nach der Implantation eine höhere Löslichkeit aufwies als das reine Kernmaterial aus alpha-TCP.

Übertroffen wurde deren chemische Löslichkeit durch ebenfalls bioaktive Werkstoffe auf der Basis von Calciumphosphaten, die zusätzlich Oxide des Kaliums, Natriums, Magnesiums und/oder Siliciums enthalten (EP 541564 B1) und deren glasig-kristallines Material sich auf die folgende Hauptkristallphasen gründen: Dicalcium-Kalium-Natrium-Orthophosphat  $[\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2]$ , Rhenanit, Phase nach Ando  $[\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4]$  bzw. von diesen zuvor genannten Phasen abgeleitete Mischkristalle.

Die Erfindung hat die Aufgabe, ein amorph-kristallines Material bereitzustellen, das einen überwiegend direkten, bindegewebsfreien Knochenverbund bzw. die Ex-vivo-Kultivierung von Knochenzellen ermöglicht und das sich im Kontakt mit

Knochengewebe auflöst und dabei verbessert einstellbare hohe Löslichkeiten und bei Kompositen zugleich an bestimmte Stähle angepasste Ausdehnungskoeffizienten aufweist sowie ein Herstellungsverfahren für das Material bereitzustellen.

Erfindungsgemäß besteht der Knochenersatzwerkstoff aus kristallinen und amorphen Phasen und enthält

nach  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen  $\text{Q}_0$ -Gruppen von Orthophosphat und  $\text{Q}_1$ -Gruppen von Diphosphat, wobei die Orthophosphate respektive  $\text{Q}_0$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 70 bis 99,9 Gew-% betragen, und die Diphosphate respektive  $\text{Q}_1$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 0,1 bis 30 Gew-% betragen, und

wobei nach röntgendiffraktometrischen Messungen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 30 bis 99,9 Gew-% einer Hauptkristallphase aus

$\text{Ca}_2\text{K}_{1-x}\text{Na}_{1+x}(\text{PO}_4)_2$ , worin  $x=0$  bis 0,9 ist, enthalten sind, und als Nebenkristallphase, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 0 bis 20 Gew-% eines Stoffes enthalten sind, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  und Gemische davon, und

wobei die amorphen Phasen neben der Hauptkristallphase insgesamt 0,1 bis 70 Gew-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes.

In der Nebenkristallphase sind zwar die Diphosphate bevorzugt, jedoch können auch ein oder mehrere der Stoffe  $\text{NaPO}_3$ ,  $\text{KPO}_3$ ,  $\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4$  und Gemische davon enthalten sein, wobei die Kettenphosphate  $\text{NaPO}_3$  und  $\text{KPO}_3$  nach  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen als  $\text{Q}_2$ -Gruppen nachzuweisen sind. Der Anteil der Kettenphosphate beträgt 0,1 bis 10 Gew-%, vorzugsweise 0,1 bis 4 Gew-%.

Weiterhin kann in der Nebenphase entsprechend dem  $\text{SiO}_2$ -Anteil eine Silicatphase enthalten sein.

In der o.g. Hauptkristallphase sowie in den Bestandteilen der Nebenkristallphase kann Magnesium enthalten sein bis zu einem Anteil von 10 Gew-%, berechnet als  $\text{MgO}$  und bezogen auf das Gewicht des fertigen Werkstoffes.

Der Anteil der Orthophosphatphase als  $\text{Q}_0$ -Gruppen kann bevorzugt im Bereich von

75 bis 99 Gew-% liegen, insbesondere im Bereich von 78 bis 95 Gew-%.

Der Anteil der Diphosphatphase als Q<sub>1</sub>-Gruppen kann bevorzugt im Bereich von 1 bis 22 Gew-% liegen, insbesondere im Bereich von 2 bis 16 Gew-%.

Die Zusammensetzung des amorph-kristallinen Materials mit hoher Löslichkeit auf Basis von CaO, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, MgO und ggf. auch SiO<sub>2</sub> liegt im Bereich von (in Gew-%):

30	bis	55	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ;	25	bis	50	CaO;
1	bis	20	Na <sub>2</sub> O;	0,5	bis	20	K <sub>2</sub> O;
0	bis	13	MgO;	0	bis	10	SiO <sub>2</sub> .

Ein bevorzugtes amorph-kristallines Material enthält folgende Bestandteile:

in Gew-%: 35 bis 48 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 28 bis 38 CaO, 2,5 bis 15 Na<sub>2</sub>O, 1,5 bis 18 K<sub>2</sub>O, 0,1 bis 4 MgO, 0,0 bis 3 SiO<sub>2</sub>. Eine spezielle bevorzugte Ausführungsform enthält 40 bis 48 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 29 bis 33 CaO, 8,5 bis 17 Na<sub>2</sub>O, 4 bis 16 K<sub>2</sub>O, 0,5 bis 3 MgO, 0 bis 4 SiO<sub>2</sub>.

Der hier verwendete Begriff „amorph-kristallines“ Material ist im allgemeinen nicht eindeutig definierbar. Unter amorph wird eine Material verstanden, dessen Struktur mit der üblichen XRD (Röntgendiffraktometrie) nicht mehr erfasst werden kann (röntgenamorph). Dabei kann es sich um sehr kleine geordnete Bereiche (Mikrokristallin) als auch statistisch ungeordnete Bereiche handeln. Im Gegensatz zu XRD kann durch die <sup>31</sup>P-NMR-Ergebnisse die Existenz jeder kristallinen Phase erfasst werden. Deshalb kann es bei der Mengenabschätzung zwischen NMR- und XRD-Ergebnissen zu gravierenden Unterschieden kommen. Besonders die Diphosphat- und Kettenphosphatanteile scheinen im vorliegenden Fall für dieses Phänomen symptomatisch zu sein; es werden in der Regel mit den <sup>31</sup>P-NMR-Messungen deutlich höhere Anteile bestimmt als mit XRD bzw. mit XRD teilweise sogar keine Anteile. Dies zeigt eindrucksvoll, warum die <sup>31</sup>P-NMR-Messungen für die Charakterisierung und letztlich Herstellung der erfindungsgemäßen Werkstoffe eine wesentliche Voraussetzung bilden.

Es können daher sowohl kristalline als auch amorphe (röntgenamorphe) Phasen innig vermischt vorliegen. Für die vorliegende Erfindung ist es ohne Belang, ob eine Phase neben der anderen vorliegt, oder ob eine Phase die andere umhüllt. Als "Hauptkristallphase" wird hier eine über Röntgendiffraktion ermittelte kristalline Phase bezeichnet, deren Mengenanteil wenigstens doppelt so groß ist, wie der einer Nebenphase, wobei Konzentrationen von 20% und darunter, vorzugsweise unter 15 Masse-%, als Nebenphasen bezeichnet werden.

Zum besseren Verständnis muss noch darauf hingewiesen werden, dass zwar als Hauptkristallphase  $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$  identifiziert werden kann, es jedoch in den einzelnen Zusammensetzungen teilweise erhebliche Linienverschiebungen gibt, die vermutlich auf das wechselnde Verhältnis von Natrium zu Kalium bzw. auf den Einbau anderer Ionen (wie  $\text{Mg}^{2+}$  oder  $\text{SiO}_4^{4-}$ ) zurückzuführen sind und daher sinnvollerweise mit „ $\text{Ca}_2\text{K}_{1-x}\text{Na}_{1+x}(\text{PO}_4)_2$ , wobei  $x=0-0,9$  ist“ umschrieben werden. Es ist auch möglich, dass verschiedene dieser Phasen, die Dicalcium-Kalium-Natrium-Orthophosphate darstellen, untereinander Mischkristalle bilden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine besonders hohe Löslichkeit dann vorliegt, wenn neben den Hauptkristallphasen sowie amorphen Anteilen von Orthophosphaten insbesondere kristalline Diphosphate wie  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$  und/oder  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  oder überwiegend sogar auch amorphe Anteile an Diphosphaten im Schmelzprodukt vorliegen. Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass sich diese Aussage durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen eindeutig quantifizieren lässt.

Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen, die mit einem supraleitenden Fourier NMR Spektrometer Avance DMX400 WB der Fa. Bruker BioSpin GmbH (Deutschland) durchgeführt wurden, zeigten, dass das Material aus 70 bis 99,9 % Orthophosphat besteht, gebildet aus Calcium sowie ggf. Natrium, Kalium und Magnesium, wobei dieser Orthophosphat-Anteil durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen über  $Q_0$ -Gruppen nachgewiesen wird und sich auf kristallines und/oder amorphes Material in seiner Gesamtheit bezieht. Ferner wurden gefunden 0,1 bis 30% Diphosphat, gebildet aus Calcium sowie ggf. Natrium, Kalium und Magnesium wobei dieser Diphosphat-Anteil nachweislich durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen ( $Q_1$ -Gruppen) erfolgt und sich auf kristallines und/oder amorphes Material in seiner Gesamtheit bezieht.

Weiterhin vorteilhaft enthalten sein können 0,1 bis 10% Kettenphosphat, bestehend aus Natrium und/oder Kaliumphosphat, wobei dieser Kettenphosphat-Anteil als Q<sub>2</sub>-Gruppen nachweislich durch <sup>31</sup>P-NMR-Messungen nachgewiesen wird und sich insbesondere auf amorphes und ggf. kristallines Material in seiner Gesamtheit bezieht. Ferner kann in Abhängigkeit vom gewählten SiO<sub>2</sub>-Zusatz 0,1 bis 10 % einer Silicatphase enthalten sein. Weiterhin kann Ca<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> enthalten sein.

Es wurde ferner überraschenderweise gefunden, dass die Anwesenheit von Di- bzw. Kettenphosphaten, vorzugsweise jedoch Diphosphaten, den gewünschten Effekt in Bezug auf eine deutliche Verbesserung der Löslichkeit bewirkt, wie das Beispiel 3 im weiteren belegen wird.

Die Diphosphatanteile resultieren aus einem vergleichsweise hohen Phosphatanteil im Vergleich zu den übrigen Bestandteilen. Dieser könnte auch ursächlich dafür verantwortlich sein, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im Vergleich zu bekannten resorbierbaren Werkstoffen sehr leicht einschmelzen und eine dünnflüssige Schmelze ergeben.

Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass durch die Anwesenheit von Diphosphaten nach Lagerung in deionisiertem Wasser der Werkstoff (das amorph-kristalline Material) nach anfänglich stark alkalischer Reaktion seinen Ionenaustrag in Richtung physiologische pH-Werte (7,4) stärker verändert im Vergleich zu Werkstoffen, die kein Diphosphat enthalten. Dieser pH-Wert-Shift macht den Werkstoff auch für die Biotechnologie respektive Tissue Engineering interessant.

Dieses Merkmal lässt sich dadurch verstärken, dass die Formkörper (kompakt oder offenporig) durch Kochen in deionisiertem Wasser (37 – 90°C) oberflächlich ausgelaugt wird, so dass der auf diese Weise behandelte Werkstoff bzw. Formkörper nach dieser Behandlung deutlich geringere pH-Werte aufweist. Als Ursache dafür könnte eine Verarmung der alkalischen Kationen im oberflächennahen Bereich in Betracht gezogen werden. Dieser Vorgang kann durch Kochen in einem Reaktor, vorteilhaft unter einem Druck bis zu 10 bar, beschleunigt werden.



Ein vorteilhaftes Merkmal des erfindungsgemäßen Materials ist es, dass in Abhängigkeit von der gewählten Zusammensetzung die Löslichkeit in relativ weiten Bereichen eingestellt werden kann und zwar von 30 bis 500 µg/mg Gesamtlöslichkeit bezogen auf das Ausgangsmaterial, wenn die Prüfung in 0,2M TRIS-HCl-Puffer-Lösung bei pH=7,4, T=37°C, an einer Kornfraktion von 315 – 400µm, 120h lang bei einem Verhältnis von 50mg Probeneinwaage zu 40ml Pufferlösung erfolgte.

Der erfindungsgemäße Werkstoff wird hergestellt, indem die für die Gemengebildung geeignete Substanzen im Konzentrationsbereich (gezogen auf das Gesamtgewicht des Werkstoffs) 30 – 55 Gew-% CaO, 35 – 50 Gew-% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 1 – 20 Gew-% Na<sub>2</sub>O, 0,5 – 20 Gew-% K<sub>2</sub>O und 0,1 – 5 Gew-% MgO sowie gegebenenfalls bis zu 5 Gew-% SiO<sub>2</sub> kombiniert werden, und in mehrstufigen Temperaturbehandlungsprogrammen mit Haltestufen im Bereich von 200 bis 1500 °C, z.B. jeweils 1h bei 400, 800 und 1000 °C in einem geeigneten Tiegelmateriel, z. B. bestehend aus einer Pt/Rh-Legierung, bei 1550 bis 1650 °C zum Schmelzen gebracht werden. Die Schmelze wird , vorteilhaft nach einer Haltezeit von 10 bis 60 min, vergossen, und die erstarrte Schmelze wird je nach Verwendungszweck an der Luft (spontane Abkühlung) oder im Kühllofen mit temperaturprogrammierter Abkühlung von z.B. 1 bis 20 Grad/min auf Raumtemperatur abgekühlt. Sie kann auch verblasen werden, wodurch kugelförmige Granulate direkt aus dem Schmelzfluss entstehen. Während des Abkühlens der Schmelzen erfolgt stets eine spontane Kristallisation. Als Gemengebestandteile können Oxide, Carbonate, Hydrogenphosphate und/oder Ortho-Phosphorsäure verwendet werden. Die <sup>31</sup>P-NMR-Messungen zeigen dabei Unterschiede in den Spektren auf, die auf die verwendeten Rohstoffe Rückschlüsse zulassen bzw. respektive deren geringfügige Beimengungen an Eisen- bzw. Manganoxiden anzeigen.

Nach der Abkühlung wird der Werkstoff granuliert und als Knochenersatzwerkstoff eingesetzt, er kann jedoch beispielsweise auch aufgemahlen, mit üblichen Sinterhilfsmitteln versetzt und sodann zu Formkörpern verpresst werden, um nach dem Sintern einen möglichst dicht gebrannten keramischen Scherben zu erhalten.

Der erfindungsgemäß hergestellte Werkstoff kann beispielsweise auch aufgemahlen, mit üblichen Sinterhilfsmitteln versetzt und zu Schlicker verarbeitet werden, dieser auf einen Polyurethanschwamm aufgebracht und in mehreren Sinterstufen so hoch

gesintert werden, dass der Polyurethanschwamm und die Sinterhilfsmittel ausgebrannt werden und ein spongiosa-artiger Formkörper mit den kristallinen Hauptbestandteilen an  $\text{Ca}_2\text{K}_{x-1}\text{Na}_{x+1}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0-0,9$ ) sowie  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  und/oder  $\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4$ , ggf. Mischkristalle zwischen diesen Phasen erhalten wird.

Es ist auch möglich einen Teil der eingesetzten Rohstoffe separat zu schmelzen, um daraus ein Glas herzustellen, dass als Sinterhilfsmittel wirkt und für die spongiosa-artigen Formkörper mit besonderem Vorteil verwendet werden kann. Dieses ebenfalls aufgemahlene Glas kann dabei dem Schlicker zugesetzt werden und in Bezug auf den Feststoffgehalt im Schlicker bis zu 15 Masse-% zugesetzt werden, so dass jedoch die einzelnen Komponenten nicht die erfindungsgemäßen Zusammensetzungsvorgaben überschreiten. Ein derartiges Glas kann insbesondere auf der Basis von  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MgO}$  und  $\text{Na}_2\text{O}$  gebildet werden.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Glas als Sinterhilfsmittel für resorbierbare calciumphosphathaltige Werkstoffe, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es eine chemische Zusammensetzung in Gew-% von:

$\text{SiO}_2$ : 73 – 78, vorzugsweise 74 – 75

$\text{MgO}$ : 8 – 11, vorzugsweise 8,5 – 10

$\text{Na}_2\text{O}$ : 12 – 19, vorzugsweise 14,5 – 17

$\text{K}_2\text{O}$ : 0 – 22, vorzugsweise 0 – 5

$\text{P}_2\text{O}_5$ : 0 – 20, vorzugsweise 0-10 hat.

Eine weitere Verarbeitungsmöglichkeit besteht darin, den Werkstoff aufzumahlen, mit üblichen Sinterhilfsmitteln zu versetzen und den so erhaltenen Schlicker zu einer Folie zu verarbeiten, die nach dem Brennprozess eine offenporige Struktur vorweist.

Vorteilhaft kann der erfindungsgemäße Werkstoff auch im Verbund mit einer metallischen Implantatoberfläche vorliegen. Da der Ausdehnungskoeffizient im Bereich von  $12 \text{ bis } 18 \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$  liegt, gemessen mittels Dilatometer (Kieselglas-Schubstangen-Dilatometer, Fa. Netzsch, Deutschland), ist eine Anpassung an bekannte Stähle, wie z.B. Chrom-Kobalt-Molybdän-Stähle mit ähnlichen Ausdehnungskoeffizienten, besonders vorteilhaft.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen amorph-kristallinen Materials zur Herstellung von Granulaten, keramischen Formkörpern oder keramischen Folien ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Erfindung wird nachstehend durch Beispiele näher erläutert. Alle Prozentangaben sind auf die Masse bezogen, sofern nicht anderes angegeben ist.

In der dazugehörigen Zeichnung zeigen

Fig. 1:  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren der erfindungsgemäßen Materialien GA1, GA2 und GA3 mit der Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 und den Phasen gemäß Beispiel 5

Fig. 2:  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren der erfindungsgemäßen Materialien GA4 und GA5 mit der Zusammensetzung gemäß Beispiel 2 und den Phasen gemäß Beispiel 5.

#### Beispiel 1

Es wurden folgende Materialien synthetisiert nach den Vorgaben in Masse-%:

Code	CaO	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	SiO <sub>2</sub>
GA 1	30,67	2,45	43,14	9,42	14,32	0,00
GA 2	29,92	2,39	44,53	9,19	13,97	0,00
GA 3	29,21	2,33	45,85	8,97	13,64	0,00

Zum besseren Verständnis, kann man diese Schmelzabfolge auch so darstellen: GA 1; GA 2 (= GA 1 + 2,5% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>); GA 3 (= GA 1 + 5% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).

Die Gemenge wurden wie folgt eingewogen:

Code	CaCO <sub>3</sub> in g	MgO in g	85%ige- H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> in ml	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in g	SiO <sub>2</sub> in g
GA 1	54,74	2,45	41,48	16,11	21,01	0
GA 2	53,40	2,39	42,82	15,72	20,50	0
GA 3	52,13	2,33	44,09	15,34	20,01	0

Zunächst werden die Komponenten an Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium,

ggf. auch Silicium eingewogen. Nach dem Einwiegen wird das jeweilige Gemenge in einem Taumelmischer eine Stunde lang gemischt. Danach wird das Gemenge mit der 85%igen Ortho-Phosphorsäure versetzt, gut gemörst und gerührt sowie eine Stunde lang bei 100°C getrocknet, erneut gemörst und wiederum eine Stunde bei 100°C im Trockenschrank aufbewahrt. Sodann wurde das Gemenge erneut gemörst und in einen Pt/Rh-Schale gefüllt und auf 400°C erhitzt, nach Erreichen dieser Temperatur eine Stunde lang bei dieser Temperatur gehalten, sodann auf 800°C hochgeheizt, nach Erreichen dieser Temperatur wiederum eine Stunde lang bei dieser Temperatur gehalten und sodann auf 1000°C erhitzt und nach Erreichen dieser Temperatur eine Stunde lang bei dieser Temperatur gehalten. Dieser Sinterkuchen wurde an Luft abgekühlt und erneut zum Zwecke der Homogenisierung gemörst. Dieses vorbehandelte Gemenge wurde sodann in einen Platin-Tiegel gefüllt und im Schmelzofen auf 1600°C erhitzt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde die Schmelze eine halbe Stunde lang bei dieser Temperatur belassen. Die dünnflüssigen homogenen Schmelzen wurden dann auf eine Stahlplatte gegossen und mit einer weiteren Stahlplatte zu einer salzartig erstarrten Platte verpresst. Die dabei erfolgende Kristallisation verleiht den Schmelzkörpern eine opake, weiße Farbe.

### Beispiel 2

Nach dem gleichen Herstellungsverfahren, wie in Beispiel 1 beschrieben, d.h. Gemengeherstellung mit Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Ortho-Phosphorsäure wurden folgende Zusammensetzungen nach den folgenden Vorgaben in Masse-%:

Code	CaO	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	SiO <sub>2</sub>
GA 4	31,54	1,19	42,37	9,17	13,95	1,78
GA 5	30,79	1,16	43,74	8,95	13,62	1,73

Es ergaben sich für alle Zusammensetzungscompositionen dünnflüssige Schmelzen, die spontan beim Abkühlen kristallisierten. Die Kristallisationsprodukte wiesen eine weiße Farbe auf.

### Beispiel 3

Eine weitere Herstellungsmöglichkeit besteht u.a. darin, dass die gesamte Phosphor- bzw. Phosphatmenge oder wie im vorliegenden Beispiel ein Teil durch einen Calciumträger eingebracht werden kann. Es wurde folgende Zusammensetzung synthetisiert nach den Vorgaben in Masse-%:

Code	CaO	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	SiO <sub>2</sub>
GA 1	30,67	2,45	43,14	9,42	14,32	0,00

Das Gemenge wurde wie folgt eingewogen:

Code	CaCO <sub>3</sub> in g	Magnesium- hydroxidcarbonat in g	85%ige- H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> in ml	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in g	CaHPO <sub>4</sub> in g
GA 1	0,00	5,13	4,25	16,11	21,00	74,43

Das Gemenge wurde nach dieser Vorgabe eingewogen, eine Stunde lang im Taumelmischer gemischt, mit der Phosphorsäure versetzt, eine Stunde bei 100°C getrocknet, an der Luft abgekühlt und gemörsert. Diese Gemenge wurde in einen Platin-Tiegel gefüllt und in einen auf 800°C vorgeheizten Ofen gestellt und 16 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Der Tiegel wurde entnommen und der Ofen nunmehr auf 900°C vorgeheizt. In den auf 900°C vorgeheizten Ofen wurde der Tiegel 6 Stunden lang gehalten. Sodann wurde die Probe auf 1600°C hochgeheizt und eine halbe Stunde nach Erreichen dieser Temperatur bei dieser Temperatur gehalten. Die dünnflüssige homogene Schmelze wurde dann auf eine Stahlplatte gegossen und mit einer weiteren Stahlplatte zu einer salzartig erstarrten Platte verpresst. Die dabei erfolgende Kristallisation verleiht den Schmelzkörpern eine opake, weiße Farbe. In Abhängigkeit von der eingesetzten CaHPO<sub>4</sub>-Komponente und deren Verunreinigung an Eisen und/oder Mangan, kann eine Verfärbung

beobachtet werden.

Es ist auch möglich die Schmelze nach dem Schmelzvorgang (1600°C, 0,5h) direkt in einem Wasserbad abzuschrecken (Fritten), um im Falle einer weiteren Verarbeitung im Schlickerform das weitere Zerkleinern des Schmelzproduktes zu erleichtern.

#### Beispiel 4

Zur Bestimmung der Löslichkeit wurde von den Proben nach Beispiel 1 und ausgewählten Proben nach Beispiel 2 (siehe folgende Tabelle) Granulate in der Kornfraktion 315µm bis 400µm hergestellt. Als Lösungsmittel wurde eine 0,2M TRIS-HCl-Puffer-Lösung mit pH=7,4 bei 37°C verwendet. Die geprüfte Menge betrug 50mg auf 40ml Lösungsmittel. Die Lagerung der Granulate erfolgte bei 37°C über eine Zeitdauer von 120h. Danach wurde die Gesamtlöslichkeit durch Bestimmung der Einzelionen (von Ca, Mg, P, Na, K) in der Lösung mit Hilfe einer ICP-Messung bestimmt zu:

Code	Löslichkeit [µg/mg]
GA 1	95±8
GA 2	134±16
GA 3	221±22
GA 4	90±8
GA 5	152±10

#### Beispiel 5

Von den Proben nach Beispiel 1 und nach Beispiel 2 wurden <sup>31</sup>P-MAS-NMR-Spektren mit einer Wartezeit von 120s zwischen den Einzelpulsen aufgenommen. Die Probenrotationsgeschwindigkeit betrug 12,5 kHz.

Die quantitative Zusammensetzung der Proben ist folgender Tabelle angegeben:

Code	Orthophosphat-	Diphosphat-	Kettenphosphat-
------	----------------	-------------	-----------------

	Anteil [(PO <sub>4</sub> ) <sup>3-</sup> ] in %	Anteil [(P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ) <sup>2-</sup> ] in %	Anteil [vorrangig (PO <sub>3</sub> ) <sup>1-</sup> ] in %
GA 1	99,5-96	0,5-4	-
GA 2	88	12	-
GA 3	79	21	-
GA 4	95	5	-
GA 5	89	11	-

Während von den angegebenen Proben jeweils nur eine Probe untersucht wurde, bezieht sich das Ergebnis mit der angegebenen Bandbreite für die Zusammensetzung GA 1 auf insgesamt drei Chargen, wobei eine Charge nach der unter Beispiel 3 genannten Herstellungsmethode synthetisiert wurde.

#### Beispiel 6

In einer Planetenmühle im Zirkonoxidbecher (250ml) wurde unter den Bedingungen zwei Mal 20min lang das geschmolzenen Produkte der mit der Code-Bezeichnung Zusammensetzungen GA 1 aufgemahlen. Das Resultate ist in der folgenden Tabelle zu dargestellt.

Code	D <sub>50</sub> -Wert [in µm]
GA 1	6,50

#### Beispiel 7

Die aufgemahlene Probe GA 1 nach Beispiel 6 soll zu „scaffolds“ verarbeitet werden. Von diesem gemahlene Gut wurden 100g mit 45g eines Gemisches, bestehend aus 90% Polyethylenglykol und 10% eines handelsüblichen Netzmittels, unter Zugabe von 5ml Isopropylalkohol zu einem Schlicker verarbeitet. Dieser Schlicker wird auf PUR-Schwämme mit offener Porosität mit 80 bis 20 ppi (Poren pro Zoll) durch mehrmaliges Eintauchen und Ausdrücken aufgebracht, im Trockenschrank über Nacht bei 120°C getrocknet und dann langsam mit 10°C pro Minute auf 1000°C erhitzt. Im Ergebnis ist ein spongiosa-artiges Material mit dem Ausgangsschwamm ähnlichem Aufbau

vorhanden, und der PUR-Schwamm ist rückstandslos ausgebrannt.

#### Beispiel 8

Um die Festigkeit der spongiosa-artigen Formkörper noch weiter zu erhöhen, wurde als Sinterhilfsmittel 3-Masse-% eines zuvor hergestellten Glases mit der chemischen Zusammensetzung in Masse-%  $\text{SiO}_2$ : 74,97;  $\text{MgO}$ : 9,22 und  $\text{Na}_2\text{O}$ : 15,81 (eingeschmolzen als 27,04  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) und einem  $D_{50}$  von  $6,56\mu\text{m}$  dem Mahlgut von GA 1 zugegeben. Von diesem Pulvergemisch wurden 100g mit 45g eines Gemisches, bestehend aus 90% Polyethylenglykol und 10% eines handelsüblichen Netzmittels, unter Zugabe von 5ml Isopropylalkohol zu einem Schlicker versetzt. Dieser Schlicker wird auf PUR-Schwämme mit offener Porosität mit 80 bis 20 ppi (Poren pro Inch) durch mehrmaliges Eintauchen und Ausdrücken aufgebracht, im Trockenschrank über Nacht bei  $120^\circ\text{C}$  getrocknet und dann langsam mit  $10^\circ\text{C}$  pro Minute auf  $1000^\circ\text{C}$  erhitzt. Im Ergebnis ist ein spongiosa-artiges Material mit dem Ausgangsschwamm ähnlichem Aufbau vorhanden, und der PUR-Schwamm ist rückstandslos ausgebrannt.

#### Beispiel 9

Es wurden Proben nach Beispiel 1 und Beispiel 2 hergestellt und mit Hilfe der  $^{31}\text{P}$ -NMR untersucht. Die  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren wurden mit einer Wartezeit von 120s zwischen den Einzelpulsen aufgenommen. Die Probenrotationsgeschwindigkeit betrug 12,5 kHz.

Im Ergebnis kann gezeigt werden, dass die Proben GA 1 bis GA 3 (vergl. Fig. 1), die sich chemisch nur durch die Erhöhung des Phosphat-Anteils unterscheiden, analog die Proben GA4 und GA 5 (vergl. Fig. 2), diesen erhöhten Phosphatanteil in einem amorph-kristallinen Diphosphatanteil im Schmelzprodukt widerspiegeln, was auch die Löslichkeit dramatisch beeinflusste (vergl. Beispiel 4).

Die Spektren von Fig. 1 und 2 zeigen jeweils in den linken (breiten) Peak die  $Q_0$ -Gruppen an und in dem rechten (schmaleren) Peak die  $Q_1$ -Gruppen.

#### Beispiel 10

Material der Zusammensetzung mit der Code-Bezeichnung GA 1 wurde frisch aufgemahlen und 1g einer Kornfraktion von  $<45\mu\text{m}$  wurden in 100ml E-pur-Wasser



gegeben und nach 1min und nach 72h der pH-Wert bestimmt. Das Ergebnis nach einer Minute war 10,55 und nach 72 Stunden 8,71, d.h. deutlich in Richtung der physiologischen Bedingungen verschoben.

#### Beispiel 11

Um diesen Effekt a priori zu verstärken, wurde folgender Versuch durchgeführt. Es wurde ein spongiosa-artiger Formkörper hergestellt nach Beispiel 7, d.h. also die Zusammensetzung der Code-Bezeichnung GA 1, und in dem vorliegenden Beispiel gesintert auf einen PUR-Ausgangsschwamm von 30ppi.

Dieser Formkörper von den äußeren Abmaßen ca. 11mmx11mmx7mm wurde in 100ml E-pur-Wasser gegeben und der pH-Wert nach 10min gemessen. Diese Messung ergab einen Wert von 9,62.

Sodann wurde der Formkörper bei 60°C und einem Druck von 3bar in E-pur-Wasser eine Stunde lang eluiert. Nach 5-fachen Spülen in 20ml frischem E-pur-Wasser wurde der Formkörper erneut in 100ml E-pur-Wasser gegeben und der pH-Wert nach 1 Stunden zu 8,83 gemessen.

Damit Wird deutlich, dass eine derartige Vorbehandlung von spongiosa-artigen Formkörpern eine sinnvolle Verfahrensweise darstellt, da danach vorbehandelte Produkte eine geringere Basizität vorweisen, was sich sowohl bei der Implantation unter Bedingungen in vivo als auch beim Tissue Engineering unter Bedingungen ex vivo respektive in vitro als vorteilhaft erweisen kann.

#### Beispiel 12

Im Hinblick auf eine Beschichtung von Werkstoffen mit diesen resorbierbaren erfindungsgemäßen Werkstoffen ist es von Bedeutung, dass der thermische Ausdehnungskoeffizient variiert werden kann, wenn man zum Beispiel bedenkt, dass Titanimplantate um  $8 \cdot 10^{-6} \text{ K}^{-1}$  und Co-Cr-Mo-Stähle um  $14-16 \cdot 10^{-6} \text{ K}^{-1}$  (abhängig von den Legierungsbestandteilen) aufweisen. Um ein für den jeweiligen Anwendungszweck optimalen Verbund zu erzeugen, spielt es eine Rolle, in welchem Temperaturbereich der Werkstoff auf das metallische Substrat aufgebracht wird, da man auf diese Weise auch gezielt das Substrat durch die Beschichtung unter Druckspannungen, d.h. unter Vorerhitzen setzen kann, was im Allgemeinen als mechanisch stabilerer Verbund angesehen wird.

Die folgende Tabelle zeigt nun einen Ausschnitt aus der Variationsmöglichkeit:

Probe	AK <sub>30-100</sub> (10 <sup>-6</sup> K <sup>-1</sup> )	AK <sub>RT**400</sub> (10 <sup>-6</sup> K <sup>-1</sup> )	AK <sub>50-400</sub> (10 <sup>-6</sup> K <sup>-1</sup> )
GA 1	12,15	14,84	15,14
GA 2	13,64	17,16	17,54
GA 3	13,21	16,99	17,45
GA 4	12,51	15,85	16,20
GA 5	13,29	16,69	17,08

AK<sub>30-100</sub> bedeutet dabei der Ausdehnungskoeffizient zwischen 30 und 100 °C,  
 AK<sub>RT\*\*400</sub> ist der Ausdehnungskoeffizient zwischen Raumtemperatur (25) und 400 °C,  
 und AK<sub>50-400</sub> ist der Ausdehnungskoeffizient zwischen 50 und 400 °C .

003055

## Patentansprüche

1. Knochenersatzwerkstoff mit kristallinen und amorphen Phasen, dadurch gekennzeichnet, dass

a) der Knochenersatzwerkstoff nach  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen  $\text{Q}_0$ -Gruppen von Orthophosphat und  $\text{Q}_1$ -Gruppen von Diphosphat umfaßt, wobei die Orthophosphate respektive  $\text{Q}_0$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 70 bis 99,9 Gew-% betragen, und die Diphosphate respektive  $\text{Q}_1$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 0,1 bis 30 Gew-% betragen, und

b) nach röntgendiffraktometrischen Messungen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 30 bis 99,9 Gew-% einer Hauptkristallphase aus  $\text{Ca}_2\text{K}_{1-x}\text{Na}_{1+x}(\text{PO}_4)_2$  mit  $x=0$  bis 0,9 in dem Knochenersatzwerkstoff enthalten sind, und als Nebenkristallphase, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 0 bis 20 Gew-% eines Stoffes enthalten sind, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  und Gemische davon, und

c) die amorphen Phasen neben der Hauptkristallphase insgesamt 0,1 bis 70 Gew-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes.

2. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Nebenkristallphase oder in den amorphen Phasen ein oder mehrere Kettenphosphate  $\text{NaPO}_3$ ,  $\text{KPO}_3$  und Gemische davon enthalten sind, wobei diese nach  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen als  $\text{Q}_2$ -Gruppen nachzuweisen sind.

3. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Nebenkristallphase oder in den amorphen Phasen  $\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4$  enthalten ist.

4. Werkstoff nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Kettenphosphate 0,1 bis 10 Gew-%, vorzugsweise 0,1 bis 4 Gew-% beträgt.

5. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Nebenphase entsprechend dem  $\text{SiO}_2$ -Anteil eine Silicatphase enthalten ist.



13. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Werkstoff im Verbund mit einer metallischen Implantatoberfläche vorliegt.

14. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er im verarbeiteten, fertigen Zustand besteht aus (in Gew-%):

30 bis 55  $P_2O_5$ , 25 bis 50 CaO, 1 bis 20  $Na_2O$ , 0,5 bis 20  $K_2O$ , 0 bis 13 MgO bevorzugt 0,1-13 MgO, 0 bis 10  $SiO_2$ .

15. Werkstoff nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass er enthält

40 bis 48  $P_2O_5$ , 29 bis 33 CaO, 8,5 bis 17  $Na_2O$ , 4 bis 16  $K_2O$ , 0 bis 3 MgO, 0 bis 4  $SiO_2$ .

16. Verwendung des Werkstoffs nach Anspruch 1 in Form von Granulaten, keramischen Formkörpern oder keramische Folien.

17. Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatzwerkstoffes mit kristallinen und amorphen Phasen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Rohstoffe, enthaltend (in Gew-%) 25-50 CaO, 1-20  $Na_2O$ , 0,5-20  $K_2O$ , 0-13 MgO, 0-10  $SiO_2$  vermischt und mit  $H_3PO_4$  entsprechend einem Anteil von 30-55  $P_2O_5$  behandelt werden, das Gemenge homogenisiert und getrocknet wird und einer stufenweisen Temperaturbehandlung von jeweils 1-2h bei 350-450 °C, 750-850 °C und 950-1050 °C unterworfen wird, wobei das Gemisch nach jeder Stufe zerkleinert und homogenisiert wird, und das Gemisch bei 1550 bis 1650 °C geschmolzen, bei der Schmelztemperatur 10 bis 60 Minuten gehalten und schließlich spontan oder mit geregelter Temperatur abgekühlt wird.

18. Glas als Sinterhilfsmittel für resorbierbare calciumphosphathaltige Werkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass es eine chemische Zusammensetzung in Gew-% von:

$SiO_2$ : 73 – 78, vorzugsweise 74 – 75; MgO: 8 – 11, vorzugsweise 8,5 – 10;

$Na_2O$ : 12 – 19, vorzugsweise 14,5 – 17;  $K_2O$ : 0 – 22, vorzugsweise 0 – 5

$P_2O_5$ : 0 – 20, vorzugsweise 0-10 hat.

003055

## ZUSAMMENFASSUNG

### Knochenersatzwerkstoff mit kristallinen und amorphen Phasen

Die Erfindung betrifft ein amorph-kristallines Material mit hoher Löslichkeit, das als bioaktiver Knochenersatzwerkstoff und als Substratmaterial in der Biotechnologie Anwendung finden kann. Der neue Werkstoff mit kristallinen und amorphen Phasen ist dadurch gekennzeichnet, dass er nach  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen  $\text{Q}_0$ -Gruppen von Orthophosphat und  $\text{Q}_1$ -Gruppen von Diphosphat enthält, wobei die Orthophosphate respektive  $\text{Q}_0$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 70 bis 99,9 Gew-% betragen, und die Diphosphate respektive  $\text{Q}_1$ -Gruppen, bezogen auf den Gesamtphosphorgehalt des fertigen Werkstoffes, 0,1 bis 30 Gew-% betragen, und nach röntgendiffraktometrischen Messungen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 30 bis 99,9 Gew-% einer Hauptkristallphase aus  $\text{Ca}_2\text{K}_{1-x}\text{Na}_{1+x}(\text{PO}_4)_2$  mit  $x=0$  bis 0,9 in dem Knochenersatzwerkstoff enthalten sind, und als Nebenkristallphase, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes, 0 bis 20 Gew-% eines Stoffes enthalten sind, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  und Gemische davon, und wobei die amorphen Phasen neben der Hauptkristallphase insgesamt 0,1 bis 70 Gew-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Werkstoffes.

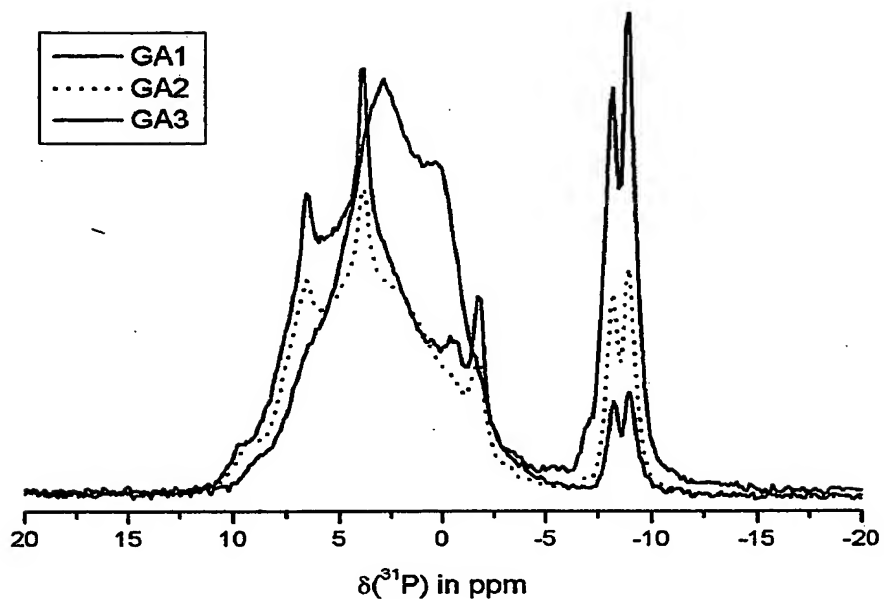


Fig. 1:  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren von GA1 bis GA3

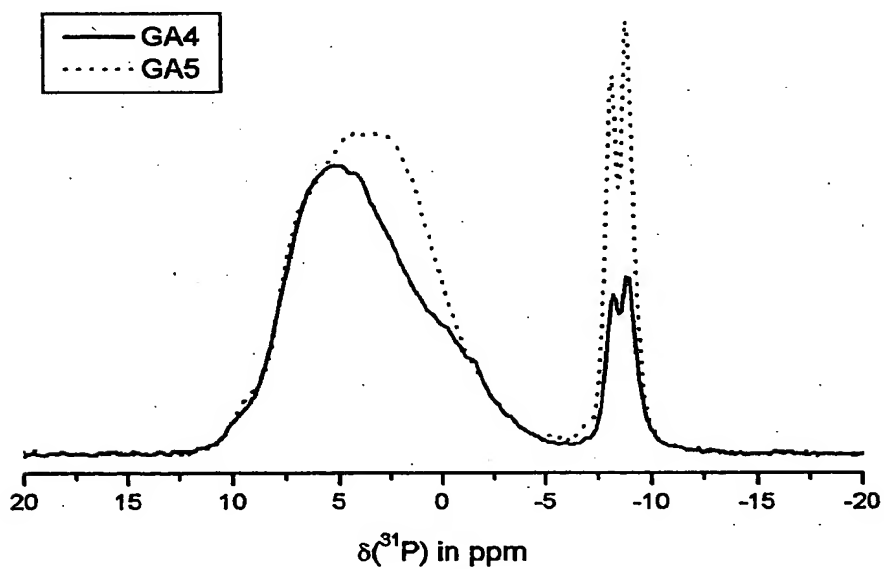


Fig. 2:  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren von GA4 und GA5003055

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**